

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 下 村 征 史

主論文 1 編

Treadmill running ameliorates destruction of articular cartilage and subchondral bone, not only synovitis, in a rheumatoid arthritis rat model.

International Journal of Molecular Sciences 19; E1653, 2018

審 査 結 果 の 要 旨

関節リウマチ（rheumatoid arthritis: RA）では、滑膜からの過剰な炎症性サイトカインの産生により関節が破壊されることで、関節腫脹、疼痛および可動域制限が生じ、日常生活動作が困難となる。一方、運動療法は安全で簡便に行えることから広く普及しており、RA に対しても推奨されているがその適切な強度や運動時間は定まっていない。RA に対する効果的な運動療法の開発には、運動が炎症活動期の関節に及ぼす影響を解明することが不可欠である。以上の背景から、本研究の目的を RA 活動期における運動療法が関節軟骨および軟骨下骨に与える影響についてラット RA モデルを用いて評価することとした。

申請者は、動物として 8 週齢の Dark Agouti ラットを用いた。RA モデルとして II 型コラーゲンを感作させたコラーゲン誘発性関節炎（collagen induced arthritis: CIA）を用いた。正常ラットを自由飼育した対照群とトレッドミル走行をさせたトレッドミル群、RA モデルを自由飼育した CIA 群とトレッドミル走行をさせた CIA+トレッドミル群の 4 群を作成した。免疫感作 42 日後に両足関節を摘出した。右側でヘマトキシリン・エオジン染色、サフラニン O 染色、tumor necrosis factor (TNF と略) - α と connexin 43 (Cx43 と略) の免疫組織化学染色を用いた組織学的検討を、左側で距骨全体を関心領域とし、 μ -CT を用いて粗鬆化と骨破壊についての骨形態計測と酒石酸耐性酸性フォスファターゼ/アルカリフォスファターゼ共染色を施行した。

組織学的検討では、CIA+トレッドミル群における関節破壊は CIA 群より軽度であった。CIA+トレッドミル群と CIA 群の TNF- α と Cx43 の産生量は対照群と比較して多く、CIA+トレッドミル群でのこれらの産生量は CIA 群より少なかった。 μ -CT による骨形態計測では、CIA+トレッドミル群と CIA 群は対照群と比較し粗鬆化が重度で、CIA+トレッドミル群は CIA 群と比較し粗鬆化が軽度であった。CIA+トレッドミル群と CIA 群の骨破壊体積は対照群と比較して増加し、CIA+トレッドミル群の骨破壊体積は CIA 群よりも減少していた。酒石酸耐性酸性フォスファターゼ/アルカリフォスファターゼ共染色において、CIA+トレッドミル群では CIA 群と比較し、パンスス周囲の破骨細胞数が少なく、骨新生組織が多かった。

トレッドミル走行は関節に機械的刺激を与え、その刺激が適切であれば軟骨変性は抑制され、骨形成が誘導される。一方、滑膜における Cx43 は炎症性サイトカインの発現を制御しており、機械的刺激により発現が変化する。本研究ではラット RA モデルにトレッドミル走行をさせることで、機械的刺激の直接的な影響だけでなく、Cx43 を介した炎症性サイトカインの制御により、軟骨変性や骨破壊が抑制されることが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、トレッドミルを用いた運動療法がラット関節炎モデルの関節軟骨変性や骨破壊に対し効果的であることを示した点で、医学的に価値ある研究と認める。

平成 30 年 11 月 15 日

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 田 中 雅 樹 ㊞